

⑫ 公開特許公報(A) 平1-301543

⑤ Int. Cl. 識別記号 庁内整理番号 ⑬ 公開 平成1年(1989)12月5日  
C 04 B 12/02 8317-4C  
A 61 K 6/02 B-6742-4C  
A 61 L 27/00 J-6971-4C 審査請求 未請求 請求項の数 1 (全8頁)

⑭ 発明の名称 硬化性組成物

⑮ 特 願 昭63-131529

⑯ 出 願 昭63(1988)5月31日

⑰ 発 明 者 岩 本 修 神奈川県横浜市戸塚区深谷町1252-13 ドリームハイツ  
2-518

⑱ 発 明 者 稲 葉 稔 東京都渋谷区笹塚1-33-1

⑲ 発 明 者 升 野 潤 子 神奈川県鎌倉市西鎌倉1-3-11

⑳ 出 願 人 徳山曹達株式会社 山口県徳山市御影町1番1号

明 細 書

1. 発明の名称 硬化性組成物

2. 特許請求の範囲

リン酸四カルシウム、Ca/P原子比が1.67未満のリン酸カルシウム及びリン酸四カルシウムとCa/P原子比が1.67未満のリン酸カルシウムとの反応によって得られるヒドロキシアパタイト及び/又はその前駆体よりなる硬化性組成物。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は生体の骨欠損部及び空隙部、又は歯牙の欠損部を充填する新規な硬化性組成物に関する。詳しくは、水との接触により、速やかにヒドロキシアパタイト硬化体を生成し、優れた親和性を有する充填材となる硬化性組成物である。

(従来の技術)

外科、整形外科領域においては、交通事故、骨腫瘍切除等、また歯科領域においては歯槽膿漏、歯槽骨吸収、抜歯及び歯槽膿瘍削除等により、骨

欠損部あるいは空隙部が生じる。このような骨欠損部あるいは空隙部の充填、補綴のために自骨、高分子、金属、セラミックス等種々の材料が使用されている。中でも、自家骨は骨形成能に優れ、拒絶反応が少ないなどの点で非常に優れている。しかしながら、自家骨は本人の正常な組織から採取せねばならず、手術による大きな苦痛を伴うばかりでなく、十分な量を確保できない場合も多い。

そこで近年は、自家骨に代わる材料としてヒドロキシアパタイトが使用され始めている。ヒドロキシアパタイトは合成または動物の骨を焼成し、有機成分を除去する等により得られ、生体親和性が非常に高いことが知られている。しかしながら、ヒドロキシアパタイトを微粉末又は顆粒状で充填材として使用した場合、血液も体液による流出あるいは縫合後も異物として漏出されると言う問題点が指摘されている。

上記問題点を解決する方法として、リン酸四カルシウムと他のリン酸カルシウム塩混合物を、粉末のまま、あるいは水で練和して充填することに

より、ヒドロキシアパタイトを生成し、しかも硬化するという組成物が提案されている。(USP 4518430)しかしながら、この組成物は硬化時間が20～30分と遅いため骨充填の場合の血液や体液による漏出、あるいは歯牙の裏層材として用いた場合に次の操作に移れないなどの問題点が指摘されている。そこで硬化時間を速くする方法として、フッ化ナトリウム、フッ化カルシウム等のフッ化物、あるいは水酸化カルシウムとリン酸、或いは硝酸カルシウム、酢酸カルシウム等のカルシウム塩をリン酸水素カリウム、リン酸水素アンモニウム等のリン酸塩より得られたヒドロキシアパタイトの添加等が検討されている。しかしながら、フッ化物は体内充填材として使用する場合には有害性の問題があり、また、上記ヒドロキシアパタイトの添加は24～43%と大量の添加が必要なため、操作性が非常に悪くなる、あるいは圧縮強度が低下する等の問題点がある。

(問題点を解決するための手段)

本発明者等は上記問題点を解決すべく鋭意研究

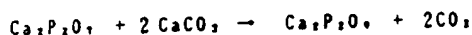
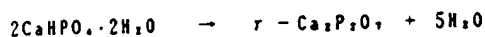
を重ねた。その結果、リン酸四カルシウムとP原子比が1.67未満のリン酸カルシウムとよりなる硬化性組成物において、該組成物にリン酸四カルシウムとCa/P原子比が1.67未満のリン酸カルシウムとの反応によって得られるヒドロキシアパタイト及び/又はその前駆体を添加することにより、有害性、操作性等の問題点を生ずることなく、硬化時間が著しく速くなることを見だし、本発明を完成するに至った。

本発明は、リン酸四カルシウム、Ca/P原子比が1.67未満のリン酸カルシウム及びリン酸四カルシウムとCa/P原子比が1.67未満のリン酸カルシウムとの反応によって得られるヒドロキシアパタイト及び/又はその前駆体(以下、これらを総称してHAP反応生成物という)よりなる硬化性組成物である。

本発明の硬化性組成物に用いられるリン酸四カルシウム(以下、C4Pと略す。)は、いかなる方法で製造したものであっても良い。原料は、Ca源としてCaCO<sub>3</sub>、CaO、Ca(OH)<sub>2</sub>、P源としてP<sub>2</sub>O<sub>5</sub>、

H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、CaとPの両方を含有するCaHPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O、CaHP<sub>2</sub>O<sub>6</sub>、Ca(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、Ca<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>等が考えられ、原料によって種々の製造方法があるが、公知のCaHPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>Oを焼成して得たγ-Ca<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>をCaCO<sub>3</sub>と混和焼成する乾式製造法が好適である。

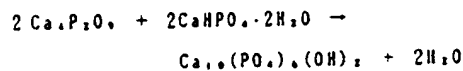
この反応は、



の反応式で示され、1200℃以上で焼成後炉外で急冷するか、窒素雰囲気中で1200℃以上で焼成すれば、ヒドロキシアパタイトに転移することなく純粋なC4Pが得られる。

また本発明において、前記したC4Pと混合されるCa/Pモル比が1.67未満のリン酸カルシウム(以下、HPCPと略す。)は、種々のものを使用できる。例えば、Ca(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O、CaHPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O、CaHPO<sub>4</sub>·Ca<sub>2</sub>H<sub>2</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·5H<sub>2</sub>O、Ca<sub>2</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、Ca<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>が挙げられるが、そのうちCaHPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O、CaHPO<sub>4</sub>は、硬化体の力学的性質、操作性、保存安

定性の点で、特に好適である。例えばHPCPとしてCaHPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>Oを用いた場合、反応式は次式のように表され、ヒドロキシアパタイトが生成する。



本発明において、上記のHPCPとC4Pの混合物の混合比はCa/Pモル比が1.3～1.8の割合になるように調節することが、ヒドロキシアパタイトを効率よく生成させ、得られる硬化体の強度を高めるために好ましい。

また、上記のHPCP及びC4Pは、一般に粉末状で使用される。この場合の粒径、形状は特に制限されないが、硬化速度を速めるためと、水との混合における粉液比を向上させるために、HPCPは平均粒径50μm未満、好ましくは0.1～10μmが、またC4Pは平均粒径0.1～100μm、好ましくは0.5～50μmの粒径を有するものを、各々使用するのが好適である。また、形状は、球状が特に好ましい。

本発明の硬化組成物の特徴は、前記したHPCP及

IC 4 Pと共に、P 反応生成物を含むことにある。

本発明において、H A P 反応生成物は、全てがヒドロキシアパタイトであってもよいが、特に一部又は全部がヒドロキシアパタイト前駆体であることが好ましい。かかるヒドロキシアパタイト前駆体を含む H A P 反応生成物は、H P C P と C 4 P とを水の存在下で反応させる過程において生成するものであれば特に制限なく使用できる。中でも、X 線回折において、原料である C 4 P のピーク高さが反応前の約 90% 以下、好ましくは 10~80% の状態で反応を止めたものが、得られる硬化性組成物の硬化時間の短縮効果に優れているため好適である。

また、H P C P としては、前記例示のうち、 $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  及び  $\text{CaHPO}_4$  が好適である。

上記 H A P 反応生成物の製造方法は特に制限されない。代表的な製造方法を例示すれば、C 4 P と H P C P とを Ca/P 原子比が 1.3~1.8 の割合になるように混合した混合物を水で練和した後、反

させる。続いて、濾過、乾燥を行い H A P 反応生成物を得ることができる。

上記反応は、X 線回折分析によると、練和初期においては、原料のピークは小さくなるが、生成物のピークが現れず、一定時間以上経過すると徐々にヒドロキシアパタイトが生成してくる。従って、練和初期においてはヒドロキシアパタイトに近い組成の無定形物質が生成しているものと考えられ、かかる過程において水の除去を行うことにより、ヒドロキシアパタイト前駆体を残存させることができる。

本発明において H A P 反応生成物は、H P C P と C 4 P との反応により得られる完全なヒドロキシアパタイトよりも、その前駆体を含むもの又は該前駆体のみを添加する方が、より効果が大きく好適である。

本発明において、H A P 反応生成物の使用割合は、使用目的及びどの段階の H A P 反応生成物を添加するかによって多少異なるが、一般に、未反応の原料の H P C P 及び C 4 P を除いたヒドロキ

シアパタイト及び/又はその前駆体が H P C P 及び C 4 P の合計量に対して、0.1~20 wt%、好ましくは 0.2~10 wt% が好適である。即ち、H A P 反応生成物の使用割合が上記範囲より少ない場合は、硬化時間の短縮効果が小さく、多い場合は硬化体の強度が低下する傾向がある。

上記 C 4 P、H P C P 及び/又はの練和物は水の存在下で反応が進行するため、反応途中で乾燥を行い、水分を除去することにより反応を停止することができる。乾燥方法は特に制限されないが、凍結乾燥法、有機溶媒浸漬法、スプレードライ法、加熱減圧法等が一般に用いられる。中でも、反応を短時間で停止できる方法として、凍結乾燥法と有機溶媒浸漬法が好適である。凍結乾燥法は、練和物を冷凍庫、ドライアイス、液体窒素等で凍結させた後、真空脱水することにより H A P 反応生成物を得ることができる。有機溶媒浸漬法は、水と可溶性有機溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、アセトン等に練和物を浸漬することにより、脱水を行い反応を停止

させる。続いて、濾過、乾燥を行い H A P 反応生成物を得ることができる。

本発明の硬化性組成物は、必要に応じて硬化性に著しい悪影響を与えない範囲で、他の成分を添加することができる。例えば、X 線造影性を持たせるために、硫酸バリウム、バリウムガラス、ストロンチウムガラス、ジルコニア、ヨードホルム等を硬化性組成物 100 重量部に対して 10~50 重量部添加するのが好適である。また、操作性及び強度を調節するために、シリカ、フッ化カルシウム、二酸化チタン、水酸化カルシウム、アルミナ、リン酸ナトリウム、リン酸アンモニウム等を添加することが出来る。

本発明の硬化性組成物は使用目的に応じて、粉末のまま使用して体内の水分と反応硬化させる場合と、予め練和液で練和して使用する場合がある。

水和液を使用するにあいは、一般に水または生理食塩水が用いられる。また、該水和液には必要に応じて、他の成分を添加することが出来る。例えば、硬化時間を調節するためにリン酸、フッ化ナトリウム、カルボン酸、カルボキシル基を持つポリマー等を0.001～50%添加するのが好適である。

また、本発明の硬化組成物はあらかじめ液状有機化合物を水和液としてワンプースト化し、歯内または体内埋入後、体液と反応して硬化するようにすることもできる。

本発明の水硬性組成物の粉末と水和液の粉液比は、用途に応じて好適な粘度となるように適宜決定すれば良い。一般には、得られる水和物の硬化1分後の粘度が10～10000ポイズ、好ましくは100～7000ポイズの範囲内となるように粉液比を調節すれば良い。例えば根管充填材として使用する場合には、水和物の粘度が100～5000ポイズとなるように粉液比を調節することが望ましい。

#### (実施例)

以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。尚、本文中並びに実施例中に示した材料の性状に関する諸量の定義及びそれらの測定方法については次の通りである。

##### (1) 平均粒子径

得られた粒子をイソプロピルアルコールに分散させて、粒度分布計(CAPA-500、堀場製作所製)で測定した。測定原理は遠心沈降法である。

##### (2) 構造

X線回折測定装置(日本電子)を用いて反応生成物のX線回折を測定し、原料の残量及び反応生成物の構造を同定した。

##### (3) 水和物の硬化時間

内径が2.0mm、厚さ3mmのポリ塩化ビニル製モールドに、1分間水和した水和物を満たし、その表面を平らにした。水和の開始から2分30秒を経過したときこれを温度37℃、相対湿度

#### (作用)

本発明において、HAP反応生成物の添加により、得られる硬化性組成物の硬化時間が短縮する理由は、明らかではないが、本発明者等は、該HAP反応生成物が単に結晶核の役目をするのみでなく、結晶成長の促進剤として作用するため、C4PとHPCPだけの場合或いは他の方法で得られたヒドロキシアパタイトを添加する場合より、結晶を形成する時間が短縮されるためと考えられる。

#### (効果)

本発明の硬化性組成物は、C4P及びHPCPよりなる硬化性成分に、HAP反応生成物を添加することにより、操作性、安全性、強度等の性質を損なうことなく、硬化時間を効果的に短縮できる。従って、裏層材、合着セメント、充填セメント、根管充填材、覆卓材、歯周ポケット充填材などの歯科用修復材、あるいは骨充填材、骨セメントなどの整形外科用修復材として好適に使用することが出来る。

100%の恒温槽中に移した。その後、重量114.12gのギルモア針(針の断面積4.91mm<sup>2</sup>)を試験片の面に静かに落とし、針跡がつかなくなった時を、水和開始時から起算して硬化時間とした。

##### (4) 圧縮強度

JIS T-66002のリン酸亜鉛セメントの破砕抗力試験に準じた。

すなわち、1分間水和した水和物をモールドに入れ、これを温度37℃、相対湿度100%の恒温槽中に1時間保ってから、硬化体をモールドから取り出した。試験片の大きさ及び形状は12mm×6mmφの円柱状である。その後、この試験片をさらに37℃の蒸留水中に23時間保った後、万能試験機テンシロン(東洋ボールドウイン社製)を使用してクロスヘッドスピード毎分0.5mmで試験片が破砕するまで加圧した。このときの破砕抗力を圧縮強度(N/mm<sup>2</sup>)とした。

## 製造例1

$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  を500℃で2時間焼成して $\gamma\text{-Ca}_3\text{P}_2\text{O}_8$ を得た。この粉末と $\text{CaCO}_3$ 粉末を1:2(モル比)で混合し、空气中1400℃で2時間焼成した後、炉外で急冷した。生成した粉末はC4PであることをX線回折から確認した。このC4Pをアルミナ製ボールミルにかけ、10時間粉砕した。これを250メッシュの目開きのふるいにかけて、C4P粉末(平均粒径 $5.3\mu\text{m}$ )を得た。

上記C4Pとリン酸水素カルシウム2水和物(平均粒径 $5.2\mu\text{m}$ )とをCa/P原子比が1.67となるように混合した。この混合物とイオン交換水を2.0の粉液比で練和し、練和開始2分30秒後に相対湿度100%、37℃の恒温槽中に移し、練和開始15分後、30分後、1時間後、3時間後、5時間後、10時間後、24時間後に練和物の1部を取り出して、液体窒素で凍結し、反応を停止させた。このサンプルを真空デシケーターに移し、真空ポンプで凍結乾燥を行った後、ボール

ミルで粉砕し(平均粒径 $2.2\mu\text{m}$ )反応物を得た。X線回折により反応生成物中のC4Pの残量割合(29.2°における練和前と練和後のピーク比)及びヒドロキシアパタイトの生成状態を測定し、HAP反応生成物の割合を求めた。結果を第1表に示す。

製造例1のC4Pとリン酸水素カルシウム無水物をCa/P原子比1.67で混合した。この混合物と製造例1で得たNo1-1~No1-4の反応物を、HAP反応生成物が全体の2wt%になるように混合し、硬化性組成物を得た。それぞれの硬化性組成物をイオン交換水と粉液比2.5で練和し硬化時間、操作性及び圧縮強度の測定を行った。結果を第2表に示す。比較として、HAP反応生成物を添加しないものの結果を比較例1に示す。

## 実施例1 比較例1

製造例1のC4Pとリン酸水素カルシウム2水和物をCa/P原子比1.67で混合した。この混合物に製造例1No1-3の反応物を、HAP反応生

## 実施例2 比較例2

製造例1のC4Pとリン酸水素カルシウム2水和物をCa/P原子比1.67で混合した。この混合物に製造例1No1-3の反応物を、HAP反応生

## 製造例2

製造例1のC4Pとリン酸水素カルシウム無水物(平均粒径 $4.3\mu\text{m}$ )をCa/P原子比が1.7となるように混合した。この混合物とイオン交換水を粉液比2.5で練和し、練和開始2分30秒後に相対湿度100%、50℃の恒温槽中に移した。練和開始15分後、30分後、1時間後、3時間後、5時間後、10時間後に練和物を20gずつ取り出し、軽く粉砕を行い200 $\mu\text{m}$ のメタノールに浸漬、攪拌を行い反応を停止した。これを濾過し、室温で真空乾燥した後、ボールミルで粉砕して(平均粒径 $3.1\mu\text{m}$ )反応物を得た。

X線回折により反応物中のC4Pの残量割合(29.2°における練和前と練和後のピーク比)及

びヒドロキシアパタイトの生成状態を測定し、HAP反応生成物の割合を求めた。結果を第4表に示す。

## 実施例3

実施例1に於て、製造例1で得た反応生成物の代わりに製造例2で得たNo4-1~No4-4の反応物を、HAP反応生成物が全体の1.5wt%なるように混合し、同様な測定を行った。結果を第5表に示す。

## 実施例4

製造例1のC4Pと表6の種々のHPCPをCa/P原子比が1.67となるように混合し、イオン交換水と2.5の粉液比で練和し、練和開始2分30秒後に相対湿度100%、37℃恒温槽中に移し、練和開始3時間後に凍結乾燥を行った。

上記反応物を実施例1の反応物の代わりに用い、HAP反応生成物が1.5wt%になるよう混合し、硬化時間の測定を行った。結果を第6表に示す。

## 比較例3~5

製造例1のC4Pとリン酸水素カルシウム2水

Ca/P原子比 7で混合し、この混合物に以下の乾式法又は湿式法によって合成したヒドロキシアパタイトをそれぞれ2、10、40wt%添加した。これを生理食塩水と2.5の粉液比で練和し、硬化時間及び操作性を測定した。結果を第1表に示す。

(乾式法ヒドロキシアパタイト)

CaHPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O 粉末とCaCO<sub>3</sub> 粉末をCa/P原子比が1.67となるように混合し、70℃で飽和水蒸気を含む空気を毎分6ℓ吹き込みながら、1300℃で4時間焼成した。この粉末をボールミルで粉砕し、250メッシュのフルイにかけ、乾式法ヒドロキシアパタイト粉末を得た。

(湿式法ヒドロキシアパタイト)

0.5mol/lの水酸化カルシウム懸濁液と0.3mol/lのリン酸水溶液をCa/P原子比が1.67となるように40℃で混合し、24時間攪拌した。該反応溶液の沈殿を濾過し、120℃で乾燥を行った。この粉末を乳鉢で粉砕し、25メッシュのフルイにかけ、湿式法ヒドロキシアパタイト粉末

(1)を得た。

2mol/lの硝酸カルシウム溶液0.5ℓと1.2mol/lのリン酸二水素カリウム溶液0.5ℓをイオン交換水4ℓにpHが7.2~7.6の範囲になるように調下し、40℃で24時間攪拌した。該反応溶液の沈殿を濾過し、120℃で乾燥した。この粉末を乳鉢で粉砕し、250メッシュのフルイにかけ湿式法ヒドロキシアパタイト粉末(2)を得た。

第 1 表

No	経過時間 (時間)	HAP反応生成物 (wt%)	ヒドロキシアパタイト 生成状態
1	0.25	4	検出せず
2	1.0	31	わずかに生成
3	5.0	83	かなり生成
4	24.0	100	ほとんどがHAP

第 2 表

No	添加HAP生成物 No	硬化時間 (分)	圧縮強度 (kg/cm <sup>2</sup> )	操 作 性
2	1	13	182	良好
2	2	5	199	"
2	3	8	185	"
2	4	10	183	"
比較例1		23	175	"

第 3 表

No	反応物添加物 (wt%)	HAP 反応生成物 (wt%)	硬化時間 (分)	操 作 性
3-1	0.5	0.16	15	良好
3-2	1.0	0.31	8	良好
3-3	5.0	1.55	5	良好
3-4	10	3.10	6	良好
3-5	20	6.20	7	良好
3-6	40	12.40	9	良好
比較例 2	0	0	25	良好

第 5 表

No	添加 HAP 生成物 No	硬化時間 (分)	圧縮強度 (kg/cd)	操 作 性
5-1	4-1	11	175	良好
5-2	4-2	6	186	~
5-3	4-3	7	201	~
5-4	4-4	12	196	~

第 4 表

No	経過時間 (時間)	HAP 反応生成物 (wt%)	ヒドロキシアパタイト 生成状態
4-1	0.5	2.9	検出せず
4-2	1.0	4.1	わずかに生成
4-3	5.0	8.8	かなり生成
4-4	10.0	10.0	ほとんどが HAP

第 6 表

No	HPCP	HAP 反応生成物 (wt%)	硬化時間 (分)	操 作 性
6-1	$\alpha$ - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	5.0	11	良好
6-2	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$	5.5	13	良好
6-3	$\text{Ca}_9(\text{H}_2\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	6.8	12	良好

## 第 7 表

比較例 No.	No.	ヒドロキシアパタイト 添加量 (wt%)	硬化時間 (分)	操 作 性	圧縮強度 (kg/cm <sup>2</sup> )	
3	1	乾式法ヒドロキシアパタイト	2	21	良 好	175
	2	"	10	21	"	161
	3	"	40	25	"	138
4	1	湿式法ヒドロキシアパタイト (1)	2	23	やや悪い	168
	2	"	10	19	悪 い	113
	3	"	40	15	非常に悪い	95
5	1	湿式法ヒドロキシアパタイト (2)	2	23	やや悪い	152
	2	"	10	18	悪 い	150
	3	"	40	16	非常に悪い	102

特許出願人

徳山製薬株式会社



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**